

La estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson

Deep brain stimulation in
Parkinson's disease

AUTORA: Prados Lumbierres, Alba

DIRECTORA: Santolaria Martínez, Lourdes

CODIRECTORA: Alarcia Alejos, Raquel



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO- MEDICINA-ZARAGOZA-2017

INDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCION	5
CASO CLINICO.	6
BASES ANATOMOFISIOLOGICAS DE LOS NUCLEOS BASALES	8
CUERPO ESTRIADO	9
NUCLEO AMIGDALINO	11
SUSTANCIA NEGRA Y NUCLEOS SUBTALAMICOS	11
FUNCIONES DE LOS NUCLEOS BASALES	12
FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	13
DIAGNOSTICO	16
TRATAMIENTO	17
NEUROCIRUGIA ESTEREOTAXICA Y FUNCIONAL	19
HISTORIA Y SU IMPORTANCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	19
ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA (DBS)	21
OBJETIVOS.....	22
SELECCION DE PACIENTES.....	22
PREDICTORES DE BUENA RESPUESTA POSTOPERATORIA.....	23
ASPECTOS TECNICOS DE LA INTERVENCION.....	24
RESULTADOS.....	27
COMPLICACIONES.....	28
PREVISIONES FUTURAS.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA	33

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y crónico que afecta sobre todo a mayores de 60 años, con una prevalencia del 1% en la población general. Se caracteriza por un comienzo lento, cuyo síntoma de inicio más frecuente es el temblor de reposo unilateral. Su progresión se manifiesta con alteraciones motoras y no motoras, cuyos síntomas cardinales son: temblor de reposo, rigidez, hipocinesia y trastorno postural. No se ha establecido con evidencia suficiente los factores detonantes que llevan a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta, por lo que el tratamiento es exclusivamente sintomático. La mayoría de los pacientes refieren una rápida mejoría clínica con el tratamiento médico, pero a medida que progresa la enfermedad, se necesitan dosis más altas o más de un tipo de fármaco para controlar los síntomas. Sin embargo, esto conlleva a un desarrollo de complicaciones motoras de la medicación, que con el tiempo, es posible que los fármacos no logren controlar los síntomas sin causar efectos discapacitantes. Es por este motivo, el interés en nuevas alternativas terapéuticas que, junto con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen y de la neurofisiología, ha supuesto un resurgir de la cirugía, en la actualidad, muy perfeccionada.

Presentamos un caso con EP, en el que los fármacos no logran controlar eficazmente los síntomas por lo que se remite para estudio prequirúrgico. Es importante asegurar el diagnóstico de EP y comprobar que nuestro paciente cumple los requisitos de selección para la cirugía. A través del siguiente caso clínico, hemos revisado los objetivos de la intervención, a qué pacientes va dirigida, en qué consiste dicho procedimiento, qué complicaciones pueden surgir y cuáles son los resultados obtenidos.

En la actualidad, la estimulación cerebral profunda (DBS) es una alternativa a tener en cuenta en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. De manera que en los casos correctamente seleccionados, puede mejorar los síntomas cardinales de la enfermedad, especialmente el temblor y la rigidez, los periodos “off” se reducen y mejoran las discinesias.

Palabras Clave: enfermedad de Parkinson, fisiopatología, núcleos basales, tratamiento, neurocirugía estereotáxica y funcional, estimulación cerebral profunda.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive and chronic neurodegenerative disorder that affects people mainly over 60 years of age, with 1% of prevalence in the general population. It is characterized by a slow commence, which most frequent start symptom is unilateral rest tremor. Its progression is manifested by motor and non-motor alterations, which cardinal symptoms are: rest tremor, rigidity, hypokinesia and postural disorder. The detonating factors that lead on to the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta have not been established with enough evidence, so the treatment is exclusively symptomatic. Most patients report a rapid clinical improvement with medical treatment, but as the disease progresses, higher doses or more than one kind of drug are needed to control symptoms. However, this implies the motor complications' development of medication, which over time, is possible that drugs cannot control symptoms without causing disabling effects. For this reason emerges the interest in new therapeutic alternatives that together with the development of neuroimaging techniques and neurophysiology, has led to a resurgence of surgery, nowadays, highly improved.

We present a case with PD, in which the drugs cannot effectively control the symptoms, so it is referred for pre-surgical study. It is important to ensure the diagnosis of PD and to verify that our patient fulfils the selection requirements for surgery. Through the following clinical case, we have developed the intervention's objectives, to which patients it is directed, what is the procedure about, what complications may appear and what are the results obtained.

At present, deep brain stimulation (DBS) is an alternative to be considered in patients with advanced Parkinson's disease. So that in correctly selected cases, it can improve the cardinal symptoms of the disease, especially tremor and rigidity, "off" periods are reduced and dyskinesias are improved.

Key words: Parkinson disease, physiopathology, basal ganglia, therapy, functional stereotaxic neurosurgery, deep brain stimulation.

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, tras la enfermedad del Alzheimer. Fue descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson, mediante la inspección visual de un grupo de pacientes.

El Parkinson es una enfermedad crónica y progresiva cuya frecuencia aumenta con el envejecimiento. Está producida por la destrucción de células dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta y, en menor grado, en el globo pálido, el putamen y núcleo caudado cuyo factor detonante no se ha establecido con evidencia suficiente. Afecta predominantemente al 1% de la población mayor de 65 años, tanto hombres como mujeres. Además, existe otro grupo de incidencia poblacional menor de 40 años, de los cuales, un 50% tienen componente genético.

Clínicamente se caracteriza por una lenta aparición asimétrica de síntomas motores y no motores (cognitivos, sensoriales y autonómicos), fundamentales para establecer el diagnóstico. Entre los signos cardinales encontramos temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y deficiencias en el equilibrio y la marcha.

La cirugía comenzó a utilizarse a mediados del siglo XX para tratar el temblor y la rigidez característica de la EP. Sin embargo, fue siendo desbancada por la introducción de la levodopa en el mercado (1967), un tratamiento médico que aportó una gran mejoría clínica inicial, mayor seguridad y eficacia.

El gran desarrollo tecnológico experimentado en las últimas décadas ha permitido crear nuevas técnicas quirúrgicas más precisas y seguras respecto a las iniciales. Su indicación se ha limitado a determinados casos en los que el tratamiento médico no consigue controlar los síntomas, especialmente las fluctuaciones motoras y el temblor. El mejor conocimiento de la enfermedad y de la neurofisiología de los núcleos basales junto con el gran avance tecnológico, la cirugía estereotáxica en la EP ha abierto un nuevo camino de tratamiento sintomático, mejorando la calidad de vida de los pacientes y retrasando la evolución de la enfermedad.

Puesto que se trata de una innovadora opción terapéutica para la EP avanzada que ha sido implantada en los últimos años en Aragón, hemos desarrollado este trabajo basándonos en el caso clínico cedido por la Dra. Alarcia (neuróloga en Hospital Universitario Miguel Servet) que se expone a continuación.

CASO CLINICO

Varón de 66 años de edad que ingresa, remitido desde su centro de Especialidades, para valoración prequirúrgica de enfermedad de Parkinson.

Antecedentes personales: alérgico a morfina, hepatitis B, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular menor (sin secuelas).

Intervenciones quirúrgicas: prótesis de rodilla derecha en 2014, catarata de ojo izquierdo.

Anamnesis: la enfermedad de Parkinson se inicia hace 10 años con torpeza en extremidad superior derecha y buena respuesta inicial a tratamiento dopaminérgico.

Desde hace unos 2 años aparece un empeoramiento con mal control sintomático a pesar del ajuste del tratamiento oral. Presenta fluctuaciones (unas 4-5 horas de “off” al día). En situación “OFF” el paciente tiene dolor, se encuentra torpe, con gran rigidez y lentitud, y es incapaz de realizar actividades básicas de la vida diaria.

Tratamiento: dosis altas de Levodopa oral y Agonistas dopaminérgicos.

Se realizó test de apomorfina en su centro de referencia con respuesta positiva a 5 mg pero con efectos secundarios (hipotensión, sudoración).

Se remite desde su Centro de Especialidades para valoración quirúrgica.

Previo al ingreso se ha realizado valoración psiquiátrica y psicológica de nuestro centro, no encontrando patología que contraindique su intervención (no demencia, cuadro psicótico agudo...) Ha sido valorado por Medicina Interna por mal control de cifras de tensión arterial que tras el ajuste de la medicación, están dentro de los límites normales.

Durante el ingreso se realiza:

1- Exploración física en “OFF”, tras doce horas sin medicación dopaminérgica, constatando incapacidad severa .

-UPDRS III 28/68.

2- Test de carga de 350 mg de Levodopa-carbidopa, a los 35-40 minutos mejoría importante de la bradicinesia y de la rigidez desapareciendo el dolor cervical y mejorando del dolor de la rodilla, de forma que es capaz de caminar varios metros sin apoyo.

En este momento la puntuación de la escala UPDRS III ha disminuido a 13/68.

Podemos apreciar una mejoría importante tras sobrecarga de levodopa, sin efectos secundarios, ni inestabilidad en la marcha.

Durante el ingreso se realiza también:

3- RM cerebral con neuronavegador: no se aprecia atrofia llamativa en relación con su edad ni lesiones estructurales. Megacisterna magna.

4- Valoración por Neurocirugía: se explica el procedimiento y riesgo de la intervención.

5- Valoración por Anestesia para estimación de riesgo quirúrgico.

Dado que el paciente tiene afectación de su calidad de vida, falta de control sintomático tras ajuste de medicación oral, respuesta positiva al test de levodopa y RM sin alteraciones, **se considera buen candidato a estimulación cerebral profunda.**

Se le explican los riesgos y los beneficios que puede aportar este tipo de tratamiento desde el punto de vista de control sintomático de su enfermedad. Se programa intervención para colocación de electrodos de la estimulación cerebral profunda en ambos núcleos subtalámicos.

Se cita al paciente en 3-4 semanas para programar las condiciones óptimas de estimulación.

Evolución:

En la revisión a los 6 meses aparece clara mejoría de las fluctuaciones motoras, con disminución del tiempo total en “OFF” diarios a 2 horas, “OFF” menos severos que le permiten ser independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Además, se ha reducido el tratamiento farmacológico en un porcentaje relevante.

Complicaciones: como complicación de la estimulación, el paciente presenta inestabilidad y disartria bien toleradas.

BASES ANATOMOFISIOLOGICAS DE LOS NUCLEOS BASALES

El propósito de este apartado es describir los núcleos basales, su anatomía, conexiones y funciones para posteriormente relacionarlos con la enfermedad de Parkinson.

El término núcleos de la base se aplica al conjunto de masas de sustancia gris situado dentro de cada hemisferio cerebral cerca de la base del cerebro, en el telencéfalo. Estos núcleos profundos subcorticales forman parte del sistema extrapiramidal y desarrollan un sistema de retroalimentación nerviosa entre distintas partes de la corteza cerebral desempeñando un papel importante en el control de la postura y el movimiento voluntario (1). Aunque también participan en funciones cognitivas, sensitivas y emocionales.

Estas masas son el cuerpo estriado, el núcleo amigdalino y el claustró (*Fig.1*). Los núcleos subtalámicos, la sustancia negra y el núcleo rojo están estrechamente relacionados desde el punto de vista funcional con los núcleos basales, pero no están incluidos entre ellos. Existen múltiples variedades terminológicas en cuanto a su nominación, resumiéndose por su uso habitual en el cuadro 1 (1).

Estructura neurológica	Núcleos basales
Núcleo caudado	Núcleo caudado
Núcleo lenticular	Globo pálido más putamen
Claustro	Claustro
Cuerpo estriado	Núcleo caudado más núcleo lenticular
Neolestriado (estriado)	Núcleo caudado más putamen
Cuerpo amigdalino	Núcleo amigdalino

Cuadro 1. (Snell 2006) (1).

Este tejido nervioso gris está interconectado con la corteza cerebral, el tálamo y el troncoencéfalo, formando una red de interconexiones muy compleja de las que comentaremos las más importantes.

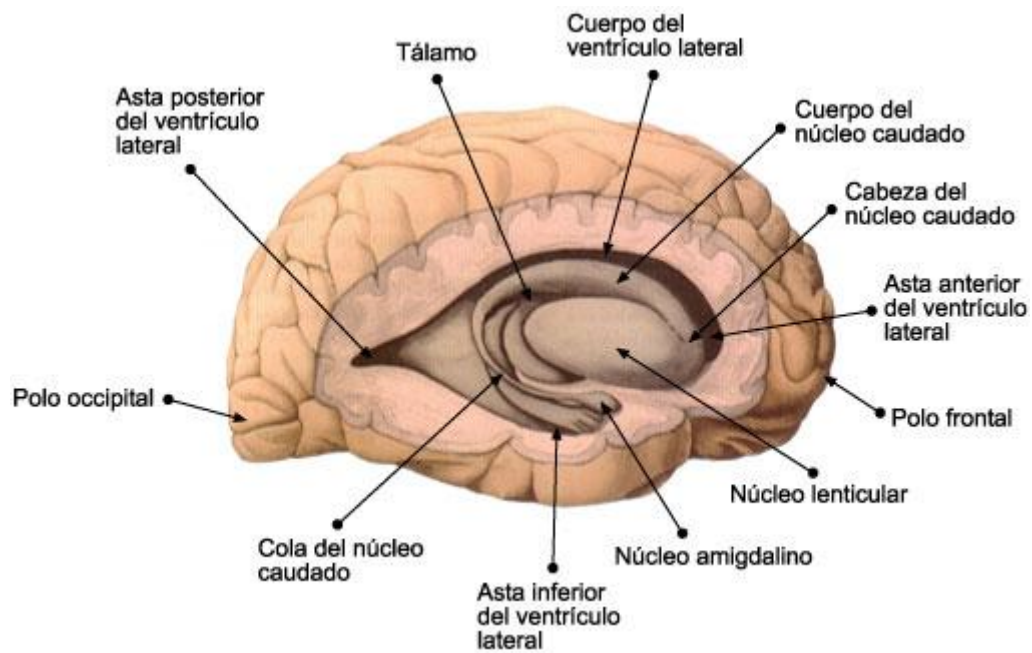


Fig.1. Vista lateral del hemisferio cerebral derecho. (Rivas AJ. 2008) (2).

CUERPO ESTRIADO

El cuerpo estriado (Fig.1) está situado por fuera del tálamo dividido casi por entero por la cápsula interna en el núcleo caudado y el núcleo lenticular (1,2).

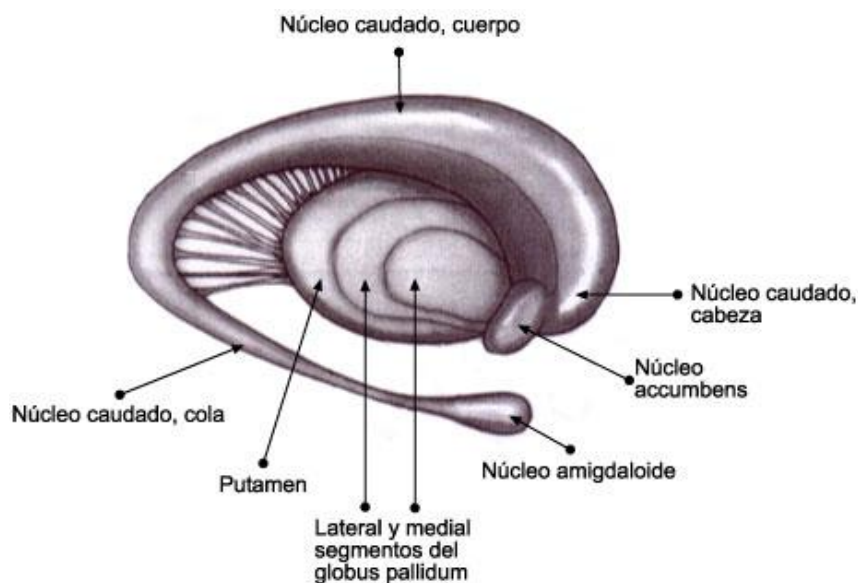


Fig. 2. Estructura de los núcleos basales. (Rivas AJ. 2008) (2).

Núcleo caudado

Es una masa de sustancia gris con forma de C íntimamente relacionada con el ventrículo lateral y por fuera del tálamo. La superficie lateral del núcleo está relacionada con la cápsula interna, que lo separa del núcleo lenticular.

Tiene tres porciones: cabeza, cuerpo y cola. La cabeza se relaciona con la pared lateral del asta anterior del ventrículo lateral, continuándose inferiormente con el putamen del núcleo lenticular. A la altura del foramen interventricular se encuentra el cuerpo del núcleo caudado, que forma parte del piso del cuerpo del ventrículo lateral. La cola se continúa con el cuerpo, en la región del extremo posterior de tálamo, siguiendo el contorno del ventrículo lateral. Continúa en el techo del asta inferior del ventrículo lateral y termina por delante en el núcleo amigdalino (Fig.2) (1,2).

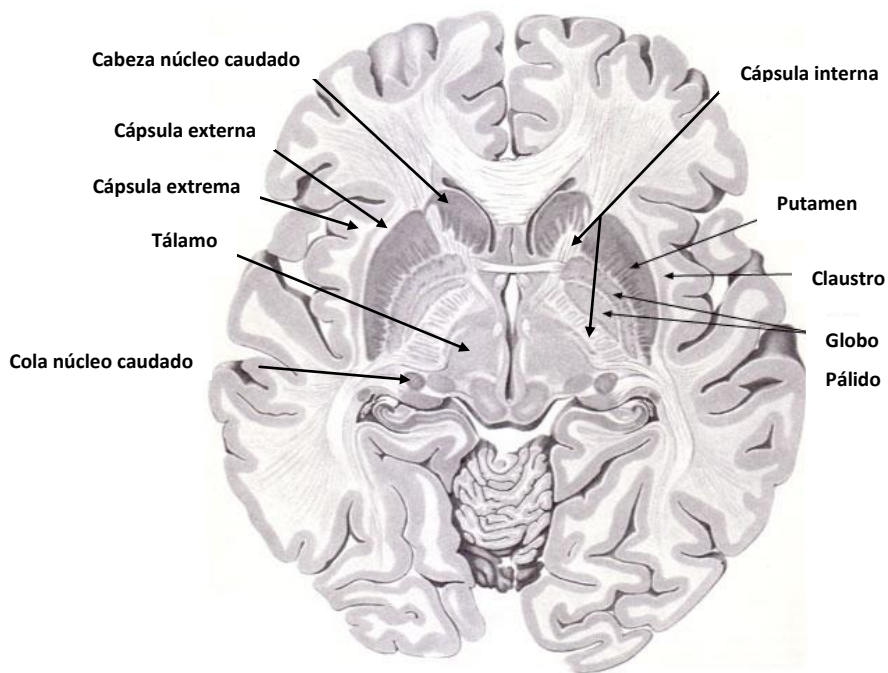
Núcleo lenticular

Es una masa cuneiforme de sustancia gris con forma de lente biconvexa inmersa en la profundidad de la sustancia blanca del hemisferio cerebral. Relaciones: lateral a la cápsula interna, que lo separa del núcleo caudado y del tálamo, medial a la cápsula externa, fina lámina de sustancia blanca que lo separa del claustro (lámina de sustancia gris que separa la cápsula externa de la sustancia blanca subcortical de la ínsula).

El núcleo lenticular se divide en dos estructuras a través de una lámina vertical de sustancia blanca. Una externa más grande y oscura denominada putamen, y una interna más pequeña y pálida llamada globo pálido (GP) (Fig.3).

A su vez, el globo pálido queda dividido por una fina capa de sustancia blanca en el segmento medial o globo pálido interno (GPi) y en el lateral o globo pálido externo (GPe). Mientras que el putamen y núcleo caudado están bien vascularizados y atravesados por delicados haces de fibras mielínicas o amielínicas de pequeño diámetro, el globo pálido está encapsulado y atravesado por numerosas fibras grandes mielinizadas, de ahí su coloración pálida en fresco.

Por debajo del extremo anterior, el putamen se continúa con la cabeza del núcleo caudado (1).



NUCLEO AMIGDALINO

El núcleo amigdalino se sitúa en el lóbulo temporal cerca del uncus (Fig.1 y 2). Forma parte del sistema límbico, a través de sus conexiones puede influir en la respuesta corporal a los cambios ambientales (1).

Fig.3. Corte axial cerebral para mostrar la posición del núcleo lenticular. (Modificado de Rivas AJ. 2008) (2).

SUSTANCIA NEGRA Y NUCLEOS SUBTALAMICOS

El mesencéfalo comprende dos mitades laterales, denominadas pedúnculos cerebrales; cada uno dividido en una región anterior (pie peduncular) y una posterior (tegmento) por una banda pigmentada de sustancia gris, la **sustancia negra**.

La sustancia negra es un gran núcleo motor compuesto por neuronas dopaminérgicas con efecto inhibitor que establecen muchas conexiones con el cuerpo estriado y relacionado con el tono muscular. Se conecta con la corteza cerebral, la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos basales (1). Histológicamente se caracteriza por la existencia de gránulos de pigmento (melanina) contenidos en el protoplasma de sus neuronas. Se compone de dos partes, una posterior más oscura (pars compacta, SNC) y una anterior más grande (pars reticulada, SNr) que posteriormente se explicará su implicación en la EP (3).

Los **núcleos subtalámicos** del diencefalo, al igual que la sustancia negra, se relacionan íntimamente a nivel funcional con los núcleos de la base. Sus neuronas son glutaminérgicas y excitadoras y establecen muchas conexiones con el globo pálido y la sustancia negra (1).

FUNCIONES DE LOS NUCLEOS BASALES

El **estriado** es el **núcleo aceptor** por excelencia. Recibe aferencias de la mayor parte de la corteza cerebral, utiliza el ácido glutámico como neurotransmisor y es excitatorio. (Fig.6). También recibe aferencias de ciertos núcleos talámicos (colinérgicos, con efectos excitatorios), del locus ceruleus (noradrenérgicos, inhibitorios), de los núcleos del rafe (serotoninérgicos, inhibitorios) y de la SNc y área tegmental ventral (dopaminérgicos, excitatorios o inhibitorios dependiendo del receptor dopaminérgico con el que interaccionen).

Las eferencias del estriado terminan en el globo pálido y la SNr (gabaérgicas, inhibitorias) a través de dos vías diferentes:

- Directa**: ejerce una acción **inhibitoria** sobre el GPi/SNr utilizando GABA.

- Indirecta**: compuesta por tres segmentos, la vía estriado-palidal gabaérgica e inhibitoria; la vía pálido-subtalámica gabaérgica e inhibitoria y la vía subtálamo-palidal glutamatérgica y excitatoria. Su acción final es **excitatoria** (por desinhibición) sobre el complejo GPi/SNr.

Ambas vías confluyen finalmente y regulan la actividad del complejo GPi/SNr, del cual depende en gran medida la normalidad del control motor. Este complejo envía proyecciones inhibitorias al tálamo, conectando finalmente mediante proyecciones glutamatérgicas con la corteza cerebral (4).

Toda esta red de fibras mantienen los núcleos basales interconectados con multitud de regiones diferentes del sistema nervioso.

De esta forma, los núcleos basales regulan el movimiento voluntario y el aprendizaje de las habilidades motoras. Además, ayudan a la preparación de los movimientos ya que ciertas neuronas del globo pálido incrementan su actividad antes de que tengan lugar los movimientos activos en los músculos distales de los miembros, por lo tanto ayudan a la postura (1).

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los signos definitorios del trastorno son la **degeneración de las neuronas dopaminérgicas** en el sustancia negra pars compacta (SNc), la consecuente **disminución de la cantidad de dopamina** en el núcleo estriado y la inclusión de **cuerpos de Lewy** (Fig.4 y 5).

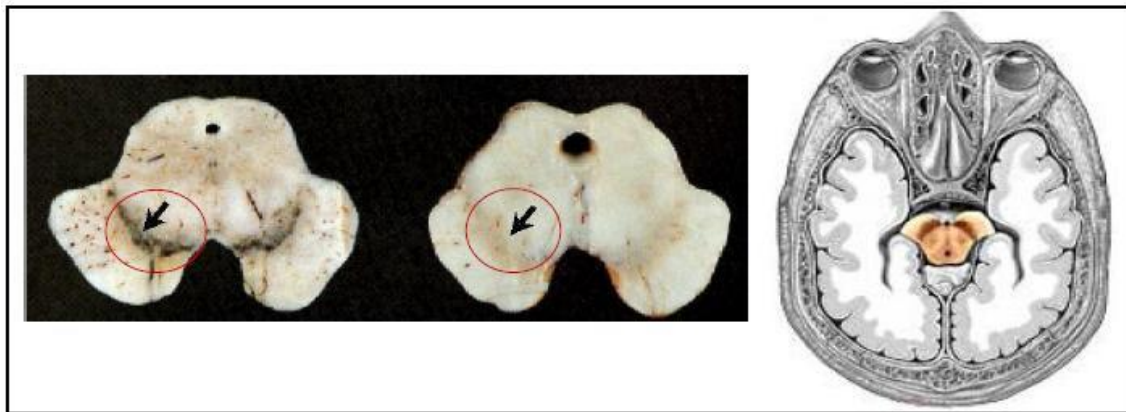
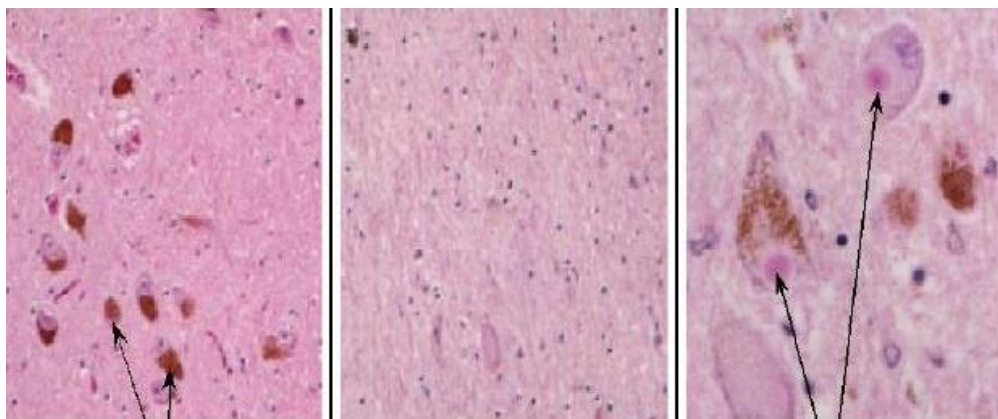


Fig.4. Despigmentación de la sustancia negra en mesencéfalo. Imagen izquierda normal, imagen derecha patológica. (Extra. Parkinson. 2010) (5).



Neuronas pigmentadas Pérdida neuronal Cuerpos de Lewy

Fig.5. Histopatología de la Enfermedad de Parkinson. (Extra. Parkinson.2010) (5).

La principal vía dopaminérgica es la vía nigro-estriada, a través de la cual la dopamina sintetizada por la SNc es liberada para estimular a los receptores dopaminérgicos (RDA) del núcleo estriado. Existen dos tipos principales de RDA:

-D1: son el origen de la vía directa estriado-palidal. La dopamina ejerce una acción excitatoria sobre éstos.

-D2: origen de la vía indirecta. La dopamina ejerce una acción inhibitoria, facilitando su conducción a través de la vía directa y suprimiendo la conducción de esquemas motores innecesarios a través de la vía indirecta.

En la EP, la disminución de dopamina condiciona una inhibición de las neuronas GPe y en consecuencia una desinhibición del núcleo subtalámico (NST). La hiperactividad del NST produce la hiperfunción del GPi reforzada también por la hipoactividad de la vía directa. Este desequilibrio entre ambas vías se traduce en una **excesiva inhibición del tálamo** y de la influencia reforzadora de los ganglios basales sobre los movimientos iniciados en la **corteza cerebral** (Fig.7).

La degeneración neuronal con cuerpos de inclusión no es específica de la SNc, sino que se ha encontrado en otras regiones a lo largo del sistema nervioso, lo que explicaría la sintomatología “no dopaminérgica” de la enfermedad (estreñimiento, anosmia, trastornos del sueño, alteraciones cardiovasculares, etc).

Por otro lado, aunque la anomalía neuroquímica principal sea la reducción de dopamina en el estriado, existe también déficit de noradrenalina, serotonina y acetilcolina que puede estar relacionado con el trastorno postural, depresión, demencia u otros trastornos autonómicos que aparecen en fases avanzadas de la enfermedad.

En base a este modelo fisiopatológico de la enfermedad de Parkinson, tiene trascendencia el tratamiento médico con Levodopa (sustituye la depleción de dopamina) y el tratamiento quirúrgico (lesión o estimulación de alta frecuencia del núcleo subtalámico o GPi que corrige dicha hiperactividad neuronal)(6).

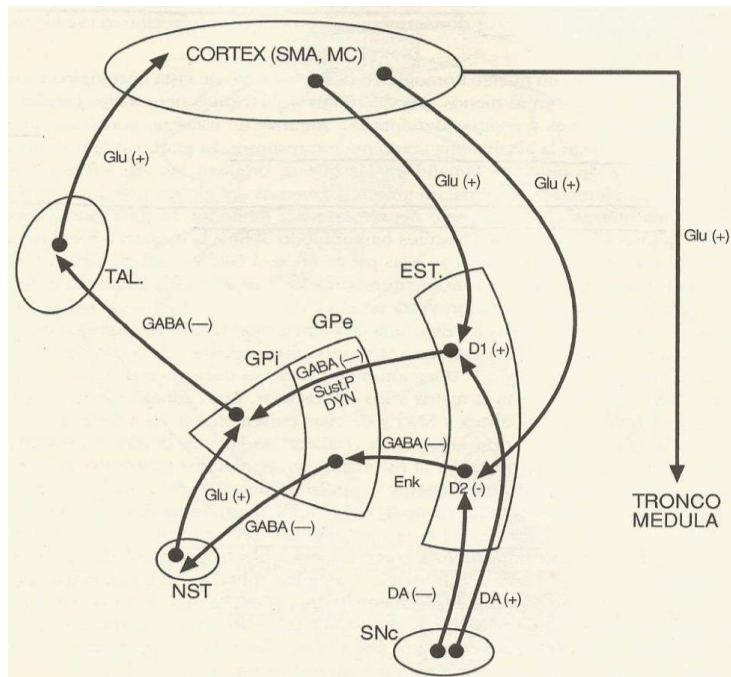


Fig.6. Representación esquemática de las vías y neurotransmisores del circuito motor. Nótese la acción dual de la dopamina sobre las neuronas estriatales origen de las vías directa e indirecta. Se especifica el neurotransmisor y el carácter inhibitorio (-) o excitador (+) de cada vía. (Linazasoro G.1997) (4).

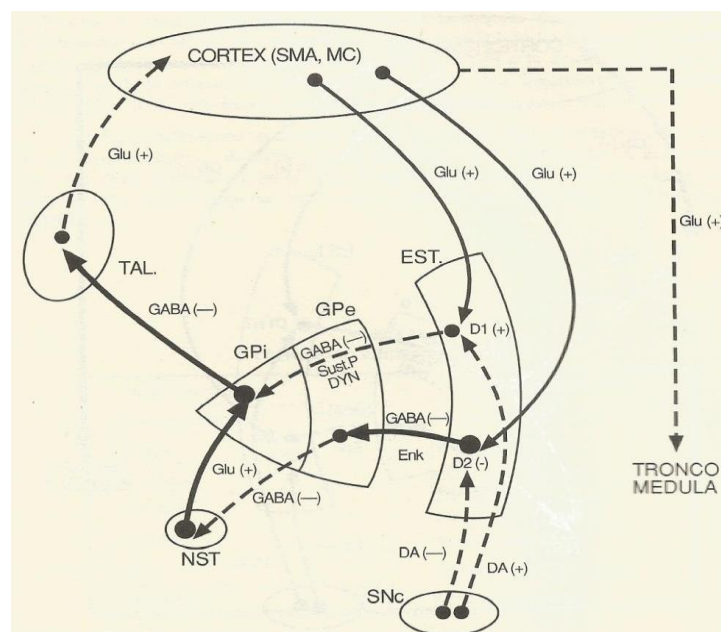


Fig.7. Representación esquemática del circuito motor en los síndromes parkinsonianos. Líneas discontinuas: vía hipoactiva. Líneas de mayor grosor: vía hiperactiva. (Linazasoro G.1997) (4).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EP es clínico y se basa en torno a tres criterios:

1. **Presencia de síntomas cardinales:** temblor de reposo (síntoma de inicio más frecuente, unilateral), rigidez (en “tubo de plomo” o “rueda dentada”, bradicinesia (el más invalidante y que mejor se correlaciona con el grado de déficit dopaminérgico), trastorno postural (en estadios avanzados). Otros síntomas no motores que pueden asociarse son: depresión, demencia, disfunción autonómica, trastornos del sueño y alteraciones olfatorias.
2. **Ausencia de síntomas de exclusión** (descartar parkinsonismos secundarios)
3. **Favorable respuesta a la Levodopa** (mayor de un 30%).

La Resonancia Magnética es clave para detectar parkinsonismos secundarios a otras enfermedades neurológicas, siendo el DaTSCAN importante en casos de dudas diagnósticas (utiliza un radiotrazador que se une presinápticamente al transportador de dopamina en el cerebro) (25).

Hay numerosas escalas que permiten la valoración de un paciente con Enfermedad de Parkinson (**ver anexo 1**):

- I. UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale).
- II. Estadios en la Escala de Hoehn y Yahr.
- III. Medición del tiempo en “on” con o sin discinesias, así como del tiempo en “off”.
- IV. Escala de Schwab and England.
- V. Test de L-Dopa.

En las primeras fases de la enfermedad los síntomas son controlados con tratamiento farmacológico, pero con el tiempo, aparecen complicaciones. Las más importantes son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y del comportamiento. Cuando el paciente percibe un empeoramiento de la clínica, se denomina período “off”. Sin embargo, la mayor parte del día, el enfermo se encuentra bien (período “on”). La alternancia de periodos “on” y “off” es lo que se define como fluctuaciones. En las fases avanzadas, las discinesias son inseparables de los efectos antiparkinsonianos de la medicación con Levodopa, de forma que si aparecen y se reduce la Levodopa en un intento de controlarlas, es a expensas de un aumento del parkinsonismo.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Parkinson, aunque sí sintomático y rehabilitador.

MEDICO

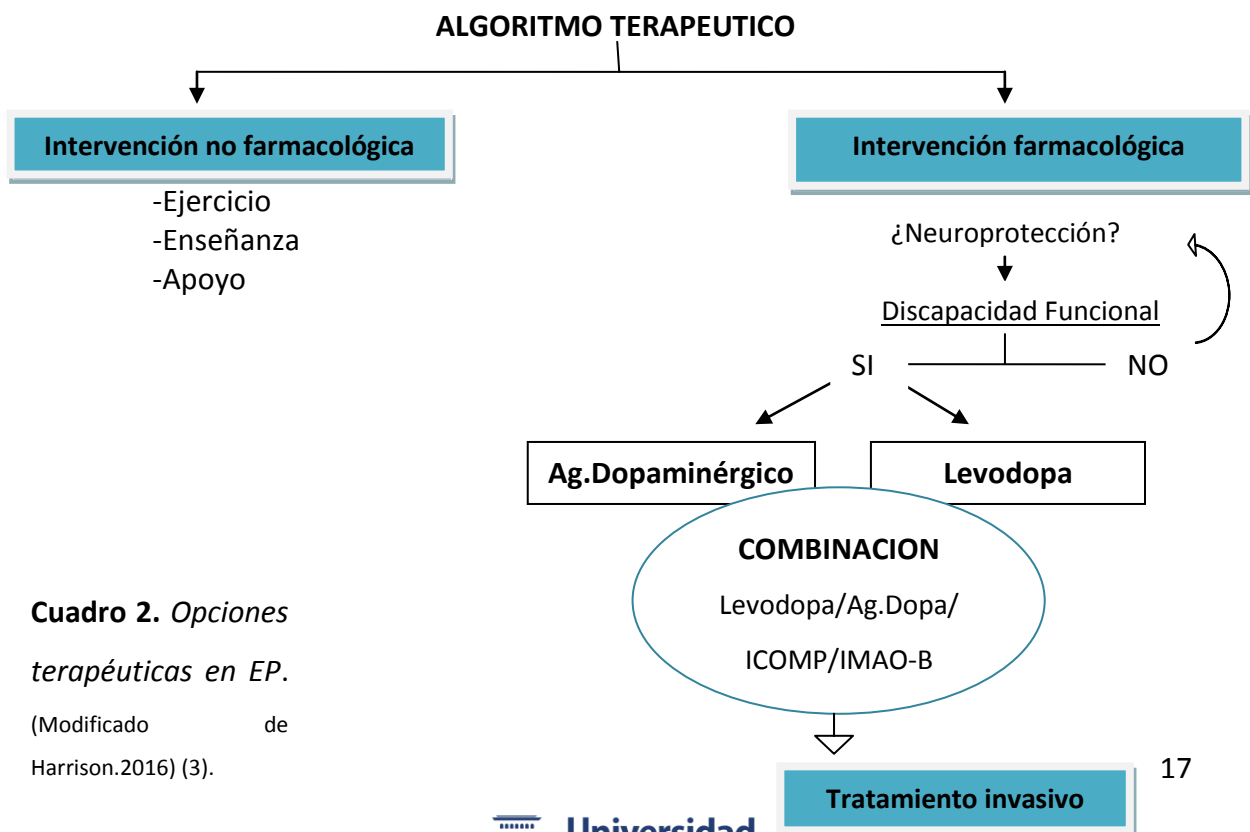
- Levodopa**, es el fármaco más potente, pero su uso es limitado en fases avanzadas por la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias.
- Agonistas dopaminérgicos**, constituye la terapia inicial o adicional a Levodopa.
- IMAO-B** (inhibidores de la monoaminoxidasa B), como terapia inicial o adicional a Levodopa.
- Inhibidores de la COMT** (Catecol-O-metiltransferasa), aumenta la biodisponibilidad de la Levodopa prolongando su acción.

QUIRURGICO

- Ablación.**
- Estimulación cerebral profunda.**
- Implante celular en el GPi.**

REHABILITADOR

- Disciplinas como Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Logopedia y Psicología, entre otras, son un complemento fundamental en la enfermedad cuyo objetivo fundamental es mejorar la calidad de vida de los afectados.



Cuadro 2. Opciones

terapéuticas en EP.

(Modificado de
Harrison.2016) (3).

Existen varias estrategias diferentes en el manejo médico de la enfermedad de Parkinson. Muchos expertos inician la terapia con un **Inhibidor de MAO-B en pacientes con afectación leve** por su posible efecto modificador de la enfermedad y menores efectos secundarios (hasta la fecha no se ha aprobado ningún fármaco con características neuroprotectoras o de modificación de la enfermedad ya que existen pocos ensayos clínicos dirigidos a demostrar dicho efecto, por lo que es un tema controvertido). La mayoría de estos abogan por el tratamiento de los **pacientes jóvenes con mayor discapacidad funcional con un Agonista dopaminérgico y pacientes mayores con Levodopa**. Esta recomendación se fundamenta en los efectos secundarios de cada uno de estos fármacos: Levodopa conduce a la discinesia, que puede no ser relevante para pacientes con una expectativa de vida limitada; Agonistas dopaminérgicos tienen una vida media mayor, lo que reduce la ocurrencia y gravedad de discinesias. Sin embargo, aparecen otros efectos como somnolencia, hipotensión ortostática, alucinaciones y trastornos del control de los impulsos.

“Una nueva idea puede ser la combinación temprana de levodopa con un agonista dopaminérgico que proporcionaría buena eficacia clínica y, debido a la relativamente baja dosis, reduciría los efectos secundarios asociados. Los inhibidores de la MAO-B pueden ser un buen tratamiento temprano y especialmente para los pacientes que experimentan primeras fluctuaciones motoras” (Reichmann. 2016). De manera similar, y particularmente en los episodios “off”, los Inhibidores de COMT prolongan la acción de Levodopa. Por ello, estudios recientes recomiendan el uso de varios fármacos a bajas dosis con el fin de reducir los efectos adversos. Sin embargo, el control clínico resulta muy difícil en etapas avanzadas donde entran en juego los problemas motores (fluctuaciones y discinesias refractarios a tratamiento oral) y los problemas no motores (deterioro del estado de ánimo, cognitivo, el sistema nervioso autónomo, dolor y sueño entre los más importantes) que juegan un papel mayor en el deterioro de la calidad de vida. En estos estadios, deben entrar en consideración **terapias invasivas individualizadas**, como la infusión de apomorfina o levodopa intraduodenal y la estimulación cerebral profunda. **Es fundamental escalar el tratamiento y sólo mediante su combinación de manera individualizada se pueden controlar los síntomas motores durante muchos años, especialmente si los pacientes no desarrollan caídas tempranas, trastornos de la marcha o deterioro cognitivo.**

NEUROCIRUGIA ESTEREOTAXICA Y FUNCIONAL

La neurocirugía funcional tiene como objetivo restaurar una función alterada, modificando un síntoma neurológico con base en el entendimiento de su fisiopatología. Se halla muy ligada a la estereotaxia, dado que es la única posibilidad técnica de acceder quirúrgicamente a zonas profundas del encéfalo.

HISTORIA Y SU IMPORTANCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El término estereotaxia deriva del griego: stereós “3 dimensiones” y táxis “ordenación”. La cirugía estereotáxica es una técnica mínimamente invasiva que utiliza un sistema de coordenadas tridimensional para localizar un blanco determinado y realizar procedimientos tales como ablación, biopsia, lesión, inyección, estimulación, implantación de dispositivos, radiocirugía, etc (6,9).

El primer aparato de estereotaxia fue desarrollado en 1906 por dos científicos británicos (Horsley y Clarke) para experimentación animal (**Fig.8**). Sin embargo no fue hasta 1947 cuando dos neurocirujanos americanos (Spiegel y Wycis) desarrollaron el primer aparato de estereotaxia para humanos que podía moverse lateral, vertical y

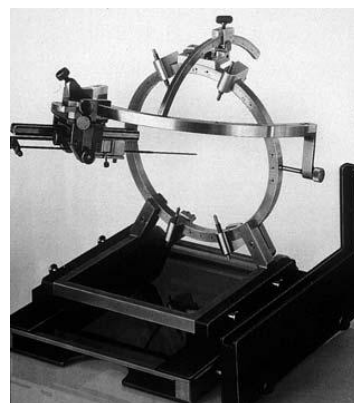


Fig.8. Primer aparato estereotáxico.

(Unidad de Neurocirugía RSG.2016) (8).

horizontalmente montado en un arco fijo que utilizaba un sistema de coordenadas cartesianas (sistema translacional) y como puntos de referencia la glándula pineal y el foramen de Monro. Estos puntos se utilizaban con un atlas craneal, para estimar la localización de estructuras anatómicas intracraneales no visibles en las radiografías. Más tarde, con la aparición de medios de contraste para la neumoencefalografía o ventriculografía cerebral, la comisura anterior y posterior se convirtieron en las referencias más utilizadas (8,9).

Entre los años 50 y 70 se llevaron a cabo grandes innovaciones en el campo de la cirugía estereotáxica, se introdujo la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Se generalizó dicha técnica quirúrgica, principalmente para tratar los movimientos incontrolables (como la enfermedad de Parkinson) y el dolor intratable o

la epilepsia. Por lo que fue la “Edad de Oro” de la cirugía para la enfermedad de Parkinson, cuando se disponía de marcos estereotáxicos y se podían realizar lesiones muy precisas dentro de los ganglios basales con relativa seguridad. En la actualidad, estos aparatos cuentan con tecnologías más sofisticadas, materiales más ligeros que producen menor interferencia, sistemas digitales más sencillos que dinamizan los procedimientos, aumentando así la precisión (**Fig.9 y 10**)(6,8,9).



Fig.9. TAC estereotáxico para localizar el punto diana. (Unidad de Neurocirugía RSG.2017) (8).



Fig.10. Colocación de arco de estereotaxia para dirigir la cánula hacia la lesión. (Unidad de Neurocirugía RSG.2017) (8).

La cirugía para la enfermedad de Parkinson se detuvo a finales de los años 60 y principios de los 70 después de la introducción de Levodopa. Desafortunadamente, el tratamiento médico con el tiempo pierde su eficacia y aparecen complicaciones derivadas de éste (discinesias discapacitantes y fluctuaciones motoras muy severas). A finales de 1980, para abordar las discinesias, el Dr. Lauri Laitenin utilizó la palidotomía (lesiones en el globo pálido interno). Los resultados fueron muy exitosos en pacientes con afectación unilateral. Sin embargo, fue un neurocirujano francés, Dr. Louis Benabid, quien reconoció el potencial de estimulación dentro del cerebro para tratar el temblor, mediante la estimulación del subnúcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo y la estimulación del núcleo subtalámico para tratar todas las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson. El trabajo pionero del Dr. Benabid fue seguido en el resto de Europa y en Norteamérica. En 1997, la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense aprobó la estimulación cerebral profunda (DBS en inglés) del núcleo VIM del tálamo como tratamiento para el temblor de la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial. La aprobación se produjo algunos años más tarde para la estimulación bilateral del núcleo subtalámico (3,10).

ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

Actualmente, casi todas las técnicas quirúrgicas para la enfermedad de Parkinson utilizan la DBS. Es una terapia reversible que implica la colocación de un fino electrodo en el núcleo por estimular (habitualmente núcleo subtalámico) y se conecta por medio de una extensión a un pequeño dispositivo llamado neuroestimulador (similar a un marcapasos) insertado en plano subcutáneo de la pared del tórax o en la región abdominal. Cuando se activa el neuroestimulador, produce impulsos eléctricos que llegan al cerebro para detener o reducir las señales eléctricas que causan los síntomas de EP. La DBS simula los efectos de una lesión sin necesidad de lesionar el encéfalo. Las variables de estimulación (posición de los electrodos, voltaje, frecuencia y duración de pulsos) pueden ajustarse para alcanzar los máximos beneficios individuales y obtener los mínimos efectos secundarios posibles, pudiéndose en su caso, extraer el sistema. El paciente dispone de un programador desde el cual se pueden programar los impulsos en función de su sintomatología.

Los resultados determinan una mejora en la calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento médico.

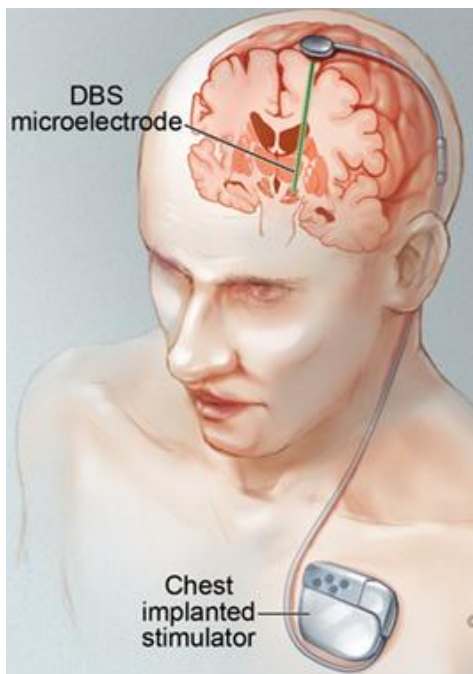


Fig.11. Sistema de DBS.
(Medtronic.2010) (11).



Fig.12. (Medtronic.2010) (11).



En general, los pacientes presentan una clara mejoría en el lapso de inactivación de la Levodopa y en las discinesias, pero no mejora la clínica que no reacciona a Levodopa ni evita la progresión de los signos no dopaminérgicos. Aunque siguen necesitando tratamiento médico, en general suelen requerir dosis menores. (11).

Fig.13. Programador del paciente.

(Medtronic.2010) (11).

OBJETIVOS

- Simular la lesión del núcleo subtalámico mediante su estimulación para corregir la hiperactividad de dicho núcleo, responsable de la inhibición del tálamo y su influencia sobre la corteza cerebral, disminuyendo los síntomas motores más discapacitantes.
- Llevar al individuo a una nueva situación de equilibrio excitatorio/inhibitorio cerebral con la consecuente mejoría de los síntomas motores y proporcionando períodos “on” más prolongados que mejore sus condiciones psicosociales.
- Mejorar la discapacidad consecuente de las complicaciones motoras inducidas por la Levodopa que no pueden controlarse con tratamiento médico.
- Recuperar la capacidad para realizar actividades diarias normales y mejorar significativamente su calidad de vida.

SELECCION DE PACIENTES

Existen datos bibliográficos de pacientes sometidos a DBS bajo el diagnóstico de EP y que en su evolución se evidenció que se trataba de un parkinsonismo atípico (por lo general de una atrofia múltiple de sistemas). Por ello, es fundamental realizar un preciso diagnóstico de EP (24).

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson.
2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad que causen discapacidad como: temblor, discinesias inducidas por Levodopa y fluctuaciones motoras con períodos

“off” severos y/o prolongados.

3. Limitación funcional y afectación de la calidad de vida como consecuencia de estas manifestaciones.
4. Ausencia de beneficio clínico satisfactorio tras haber ensayado las estrategias de tratamiento farmacológico disponibles.
5. Tiempo de evolución de la enfermedad en general superior a 5 años excepto temblor incapacitante. Se trata de evitar parkinsonismos atípicos.
6. Pacientes con edad menor de 70 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Persistencia de discapacidad funcional marcada (no debida a discinesias) y/o inestabilidad postural evidente en situación “on”.
2. Enfermedades sistémicas que condicionen un mal pronóstico vital o funcional a medio plazo y /o que limitan la calidad de vida por sí mismos.
3. RM con atrofia cerebral severa o con anomalías que dificulten la localización estereotáxica.
4. Pacientes con demencia o deterior cognitivo moderado.
5. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes.
6. Portadores de marcapasos o desfibrilador cardíaco.
7. Imposibilidad o no aceptación de los cuidados y seguimiento necesarios.

PREDICTORES DE BUENA RESPUESTA POSTOPERATORIA

-Paciente joven (es decir, <70 años de edad). Pacientes mayores cuidadosamente seleccionados también pueden responder favorablemente, por lo que es un tema muy debatido. No hay edad límite claramente establecida, pero los pacientes mayores de 70 años tienen una incidencia de comorbilidades relevantes y deterioro cognitivo, resultando en un riesgo mayor de complicaciones peri- y postoperatorias (12) [citado en Russmann et al., 2004; Lang et al., 2006; Ory-Magne et al., 2007].

-Alta respuesta a Levodopa. Con excepción del temblor que no responde a Levodopa, la respuesta preoperatoria a Levodopa es uno de los mejores

predictores de resultados postoperatorios (12) [citado en Charles et al., 2002]. Muchos estudios han demostrado una positiva correlación entre la respuesta preoperatoria a Levodopa y la mejoría motora postoperatoria.

-Los resultados en la escala unificada de clasificación de enfermedad de Parkinson (UPDRS, siglas en inglés) es un factor predictivo para la disfunción ejecutiva tras DBS (12) [citado en Daniels et al., 2010].

-Con respecto a la etapa y duración de la enfermedad, datos recientes muestran una mayor eficacia de DBS con respecto a mejoría en los síntomas motores y calidad de vida de los pacientes con menor duración de la enfermedad y complicaciones. Aspectos psicosociales también fueron analizados y mejoraron notablemente, así como una mejora en la puntuación de la escala UPDRS (12,13).

ASPECTOS TECNICOS DE LA INTERVENCION

En primer lugar, un paciente con criterios de DBS debe ser evaluado por un equipo multidisciplinar: neurocirujanos, neurólogos, neurofisiólogos, psiquiatras, psicólogos, anestesiólogos y neurorradiólogos. En caso de que el paciente sea remitido desde otro centro, se recomienda que se considere la adecuación del diagnóstico de la enfermedad, la indicación quirúrgica y se descarte la demencia.

En consulta de neurología se comprueba que la Resonancia Magnética, el Test de Levodopa, el riesgo anestésico y el riesgo de la cirugía no excluyan la intervención. Tras su aprobación, el paciente es valorado por un comité formado por los especialistas antes mencionados. Una vez que el paciente cumple todos los criterios, se le programa la cirugía, suspendiendo la medicación antiparkinsoniana hasta 12 horas antes, para permitir al equipo determinar mejor el efecto de DBS sobre sus síntomas (11).

- **DURANTE EL PROCEDIMIENTO:**

La cirugía puede durar 6-12 horas. Debido a la necesidad de comunicación entre el equipo quirúrgico y el enfermo, junto con la evaluación clínica de la respuesta motora a la estimulación y de la presencia de efectos secundarios a la misma, estas cirugías se realizan normalmente con el paciente despierto, por lo que únicamente utilizan anestesia local. Puede constar de los siguientes pasos:

-**Fijación del marco de estereotaxia** en la cabeza del paciente que permite al neurocirujano localizar la vía correcta hasta el núcleo subtalámico cerebral.

-**Estudios de imagen preoperatorios y planificación del tratamiento:** fusión de imágenes del TAC y RM para determinar dónde se deben colocar los electrodos a través de la aplicación de algoritmos matemáticos llevados a cabo por un neuronavegador. Este sistema permite la reconstrucción tridimensional de las mismas y su empleo como guía durante la cirugía.

El neuronavegador consta de varios sistemas integrados:

1. Un procesador con su correspondiente software para el manejo de las imágenes.
2. Un equipo de localización espacial por infrarrojos, ultrasonidos o campos magnéticos, que es capaz de reconocer la ubicación de cada uno de nuestros instrumentos en el espacio (similar a un sistema GPS).



Fig.14. Posición quirúrgica del paciente y del neuronavegador. (Leonardo Lustgarten.2017) (24).

- **Procedimiento de mapeo cerebral** por el que se localiza el área cerebral que será la diana del tratamiento. El software del neuronavegador traduce la localización del subtálamo en un sistema de 3 coordenadas tridimensional: DIANA TEORICA.

-**Colocación del electrodo.** El neurocirujano introduce el electrodo a través de un orificio craneal llamado trépano (en cirugías bilaterales siempre se comienza por el lado más afecto). Durante el procedimiento el neurólogo explora al paciente para averiguar qué síntomas está experimentando.

A través del orificio previamente realizado se introducen microelectrodos que registran la actividad de las neuronas en las regiones más profundas del cerebro, de forma que el neurofisiólogo podrá localizar la diana gracias al registro recogido. A continuación se introduce el electrodo y el neurofisiólogo estimula milímetro a milímetro esas regiones profundas. El neurólogo valora continuamente al paciente con

el fin de comprobar los efectos clínicos de la estimulación y la adecuada posición del electrodo y evitar efectos secundarios indeseables. De esta manera se garantiza que el electrodo estimule únicamente las neuronas responsables de los síntomas. Los electrodos normalmente se insertan en ambos lados del cerebro, por lo que todo el procedimiento debe repetirse en el otro lado.

Tanto el papel del neuronavegador, para generar imágenes en tiempo real, como el escáner intraoperatorio, que permite localizar el electrodo a medida que desciende por el tejido cerebral, son de gran importancia para guiar al neurocirujano.

-Implantación del generador. Bajo anestesia general y de forma diferida o inmediatamente después de la implantación de los electrodos, se implanta el neuroestimulador debajo de la piel del tórax. Este dispositivo está conectado al electrodo cerebral mediante un cable que discurre bajo la piel del cuello y contiene una batería que genera los impulsos eléctricos para la estimulación (11).

- TRAS EL PROCEDIMIENTO:

El paciente notará mejoría sin estimulación debido al efecto “micro-lesivo” secundario a la manipulación cerebral durante la cirugía, por lo que hasta dentro de un mes aproximadamente, cuando reaparezcan los síntomas prequirúrgicos de la enfermedad, el neurólogo ajustará de forma no invasiva la configuración del dispositivo y los niveles de estimulación utilizando un dispositivo de estimulación.

Valoración sintomática: el papel del **neurólogo** es determinante para el éxito terapéutico del procedimiento ya que es la programación adecuada del neuroestimulador la que proveerá el beneficio clínico del paciente intervenido. Para ello, son necesarios controles periódicos por el neurólogo para ir modificando la estimulación hasta lograr una mejora sintomática. El paciente será valorado y explorado, utilizando fundamentalmente la escala UPDRS III motora, la evaluación de períodos “off” que sufre el paciente a lo largo del día y el número de fluctuaciones, el nivel de independencia y calidad de vida alcanzado (11).

También es importante la evaluación por parte de otros especialistas, tanto en la selección del paciente candidato como en su seguimiento postoperatorio para la detección de complicaciones secundarias a la misma: **psicólogo**, ya que se ha descrito la posibilidad de aparición de cambios conductuales, del estado de ánimo y cognitivos

derivados de la cirugía; **psiquiatra**, ya que las principales complicaciones a valorar durante este periodo son el delirium postoperatorio, deterioro cognitivo, depresión y el síndrome de disregulación dopaminérgica; **neurogenetista**, ya que en función de la mutación genética, los pacientes con EP hereditaria pueden desarrollar más discinesias inducidas por levodopa tempranamente, aunque son menos propensos a desarrollar demencia; **rehabilitador físico y del lenguaje**, ya que su aportación es importante en aquellos pacientes con alteraciones del habla, la marcha o equilibrio (24).

RESULTADOS

- **El objetivo teórico de DBS** basado en la fisiopatología de EP es la estimulación del **núcleo subtalámico (STN)** o el **globo pálido interno (GPi)**. Diversos estudios han revelado igualdad en la mejoría de los síntomas motores y discinesias con ambas dianas quirúrgicas; la superioridad de la sintomatología motora en periodos “off” y la reducción de la medicación dopaminérgica con STN DBS (12,13,27).
- Umemura et al. refieren en la revisión publicada en la revista *Neurol Med Chir (Tokyo,2016)* que la GPi DBS producía menos problemas psiquiátricos o cognitivos postquirúrgicos, incluso mejores resultados en la estabilidad postural y de la marcha a largo plazo (13). Sin embargo, la dosis de levodopa equivalente postquirúrgica fue mayor con GPi DBS en comparación con la STN DBS (26).
- Por otro lado se ha demostrado que la STN-DBS de baja frecuencia (10 Hz) mejora la fluidez verbal en comparación con frecuencias de estimulación más altas (130 Hz) y sin estimulación (12)[citado en Wojtecki et al., 2006].
- El STN ha sido durante mucho tiempo el objetivo de DBS para EP, observando no sólo mejorías en la puntuación motora de la escala UPDRS durante los períodos “off”, reducción de dosis de tratamiento dopaminérgico, disminución de las discinesias y fluctuaciones motoras. Sino también efectos sobre los síntomas no motores: mejoría en la función gastrointestinal y urinaria; reducción del dolor asociado a la enfermedad; restauración de la arquitectura del sueño (no alivia los trastornos del comportamiento del sueño REM) y mejor calidad de vida.

- Estudios sobre los resultados a largo plazo (más de 5 años) de STN DBS demuestran la preservación de la mejoría alcanzada tras la cirugía. Sin embargo, los síntomas axiales que afectan al habla, la marcha y la inestabilidad postural empeoraron progresivamente. Además, dicha agravación refleja la progresión de la enfermedad por sí misma.
- Según refiere Han-Joom K et al. (*Journal Movement Disorders*, 2015) “muchos síntomas no motores mejoran después de STN DBS, aunque algunos se mantienen sin cambios o incluso empeoran. Los mecanismos exactos de estas respuestas son aún desconocidos. Sin embargo, la evidencia indica múltiples mecanismos que incluyen el efecto directo de STN DBS, las reducciones en los medicamentos dopaminérgicos y la progresión de la propia EP” (28).
- Otros estudios correlacionan significativamente elevados niveles de catecolaminas preoperatorias con una mejor función motora, cognitiva y calidad de vida postoperatoria (*PLoS One*.2015) (30).

COMPLICACIONES (11)

Los **riesgos de la cirugía** pueden incluir:

- | | |
|--|---|
| • Parálisis, coma o muerte | • Respuesta alérgica a los materiales implantados |
| • Hemorragia intracraneal | • Complicaciones neurológicas temporales o permanentes |
| • Pérdida de líquido cefalorraquídeo | • Confusión o problemas de atención |
| • Ataques de apoplejía cerebrovasculares | • Dolor en los lugares donde se ha realizado la cirugía |
| • Infección | |
| • Cefalea | |

Los posibles **efectos secundarios de la estimulación cerebral**:

- | | |
|-----------------------------------|---|
| • Parestesias | • Empeoramiento temporal de los síntomas |
| • Disartria y disfasia | • Problemas de movimiento o coordinación reducida |
| • Diplopia | • Sensación de sacudida o descarga |
| • Pérdida de equilibrio | • Hipoestesias |
| • Paresias de cara o extremidades | • Complicaciones del dispositivo |
| • Corea, distonía, discinesia | |

Las **posibles complicaciones del dispositivo** incluyen:

- Dolor, heridas mal curadas o infección en el lugar de implante de los componentes del sistema DBS.
- Infección o cicatrización causada por la erosión de la piel por parte de los componentes del sistema.
- Cirugía de reajuste por un movimiento del electrodo o del conector del electrodo/extensión, o bien por problemas mecánicos o eléctricos.
- Una reacción alérgica o rechazo del sistema por parte del cuerpo.
- Lesión tisular como resultado de la programación de los parámetros o de un funcionamiento defectuoso de uno de los componentes del sistema.

PREVISIONES FUTURAS

Puesto que la eficacia depende de la precisión del estímulo, **mejoras técnicas en la colocación del electrodo, así como una planificación muy cuidadosa en la RM** podrían conllevar mejores resultados.

Un artículo de la revista internacional *Movement Disorders* (Enero 2017) afirma la crucial importancia de la discriminación exacta entre la STN y la SNr para lograr beneficios terapéuticos óptimos y evitar complicaciones psiquiátricas secundarias (29). Por otro lado, se trata de una cirugía de larga duración, entre 6-12 horas aproximadamente, en la cual, el paciente permanece despierto, por lo que mejorías en el proceso de alcanzar la diana teórica y la implantación del electrodo, supondrían una disminución del tiempo operatorio y por tanto, mayor comodidad del paciente y el personal sanitario.

Es fundamental el manejo multidisciplinario de estos pacientes, no sólo para la simple selección de pacientes, sino que estas evaluaciones pueden ayudar a estratificar el riesgo de hospitalización postoperatoria y los resultados de la calidad de vida (20).

El momento de la cirugía DBS es uno de los intereses actuales, ya que tras varios años de mejoría desde el tratamiento dopaminérgico inicial (primera luna de miel), los pacientes posteriormente desarrollan complicaciones motoras de la medicación y en una etapa avanzada, síntomas axiales resistentes a tratamiento y deterioro cognitivo (Fig.11-A).

Hasta ahora, la DBS se ha considerado como un último recurso después del tratamiento médico, y generalmente cuando las complicaciones motoras se hacen incapacitantes (Fig.11-B). Sin embargo, diversos estudios hablan de que los pacientes podrían lograr un segundo período de luna de miel más largo con la aplicación temprana de DBS, mejorando la calidad de vida y la función motora (Fig. 11C). A medida que los pacientes envejecen y progresa la EP, los beneficios potenciales de la terapia DBS comienza a disminuir y los riesgos asociados aumentan. Además, los pacientes que han pasado a ser dependientes y que han sufrido un gran deterioro social a consecuencia de los síntomas, pueden experimentar grandes dificultades para reincorporarse a la vida cuando descubren que tras la cirugía ha aumentado su movilidad e independencia.

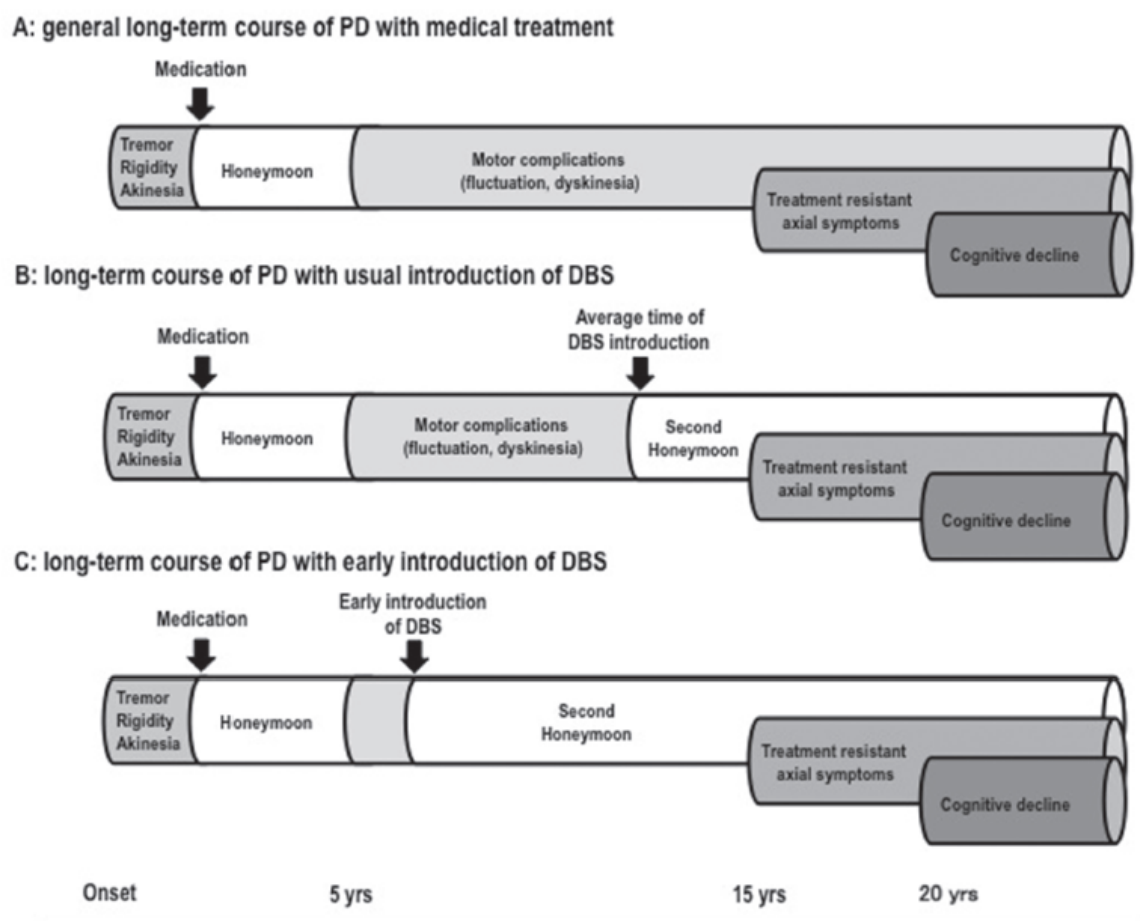


Fig.11. Momento de DBS en el curso a largo plazo de la EP con tratamiento médico.

(Umemura A. et al. 2016) (13).

CONCLUSIONES

La principal técnica quirúrgica que se aplica actualmente en el tratamiento del Parkinson avanzado es la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, y los adelantos técnicos en cirugía funcional y estereotáxica son los que han hecho posible que dicho procedimiento se aplique con éxito en pacientes previamente seleccionados.

Se trata de un tratamiento sintomático que mejora las manifestaciones clínicas que dependen del déficit dopaminérgico, y, en especial, las complicaciones derivadas del uso prolongado de L-Dopa oral, como son las fluctuaciones motoras y las discinesias.

Su éxito depende, en gran medida, de dos factores fundamentales: por una parte, de la adecuada selección de pacientes candidatos, y por otra, de la precisión en el punto de implantación de los electrodos durante la intervención.

Se ha definido que los principales determinantes de fracaso terapéutico de la DBS son procedimientos inapropiados de tamizaje y selección, falta de entrenamiento del personal médico involucrado, colocación subóptima de los electrodos y carencia de un equipo interdisciplinario durante todo el proceso. Pese a que la precisión en la estimulación es indispensable, es la programación del neuroestimulador por el neurólogo la que proveerá del beneficio clínico del paciente intervenido.

Por ello, para disminuir el riesgo de complicaciones y obtener un resultado satisfactorio, es clave la aportación y colaboración de un equipo multidisciplinar durante todo el proceso perioperatorio.

Antes de la cirugía, el enfoque interdisciplinario en el equipo de DBS no sólo es útil para la simple selección de pacientes, sino que estas evaluaciones pueden ayudar a estratificar el riesgo de hospitalización postoperatoria y los resultados en la calidad de vida. Durante la intervención, la participación conjunta de neurocirujano, neurorradiólogo, neurofisiólogo, neurólogo, psicólogo, psiquiatra y anestesista son imprescindibles para el buen resultado de la misma. Además, determinados pacientes con alteraciones importantes en el habla, marcha o equilibrio secundarios a DBS, se ven beneficiados por la intervención de rehabilitadores.

Como líneas de desarrollo de esta terapia en su proyección futura, destacamos:

- La aplicación de técnicas de imagen de mayor sensibilidad y de software más poderosos, ayudarán a conseguir una mayor precisión en la localización de la diana, y lo harán en una intervención menos larga y compleja de lo que resulta en la actualidad.
- El continuo desarrollo tecnológico proporcionará generadores de impulsos con mayor longevidad de batería, diseños de electrodos segmentados que permitan una mayor precisión de estimulación y la posibilidad de proporcionar estimulación "a la carta" basada en conceptos de circuito cerrado.

Estos cambios pueden permitir ser más flexibles en algunos de los criterios de exclusión, principalmente la edad, permitiendo el tratamiento quirúrgico en algunos casos de pacientes más mayores. Además, se está considerando su aplicación antes de que la enfermedad progrese a estadios avanzados, de forma que los pacientes puedan continuar con su vida sociolaboral y disfrutar de una mayor calidad de vida.

- También es probable que en el futuro se desarrollen nuevos tratamientos alternativos para los pacientes con EP, que sí tengan un efecto modificador de la enfermedad, tales como la terapia de células madre, la terapia génica, el injerto nervioso o los trasplantes de tejido.

El futuro de la estimulación cerebral profunda es sin lugar a dudas prometedor, especialmente para los trastornos del movimiento y probablemente para algunos trastornos psiquiátricos.

BIBLIOGRAFIA

1. Snell RS. Neuroanatomía Clínica. 6aed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
2. Rivas AJ. [Internet]. 2008. Ganglios basales. [citado 6 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.medic.ula.ve/anatomiahumana/juan_penaloza/ganglios_basales/basales_telencefalicos.html.
3. Harrison TR, Kasper DL. Harrison. Principios de medicina interna. 19ªed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2016.
4. Linazasoro G. Terapéutica de los trastornos del movimiento. 2ªed. Madrid: Farmapress, Grupo Aula Médica; 1997.
5. Extra. Parkinson [Internet]. 2010. Salud y Medicina. [citado 24 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.saludymedicina.info/extra-parkinson>.
6. Neurocirugía funcional y estereotáctica en la enfermedad de Parkinson [Internet]. [citado 10 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co>.
7. Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. J Neural Transm. 2016; 123(1):73–80. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-015-1441-1>.
8. Cirugía estereotáctica y funcional - Unidad de Neurocirugía RGS [Internet]. [citado 16 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://neurorgs.net/informacion-al-paciente/cirugia-estereotactica-y-funcional/cirugia-estereotactica>.
9. Cirugía estereotáctica. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2016 [actualizado 21 de abril de 2016; citado 10 de febrero de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Cirug%C3%ADa_estereot%C3%A1ctica&oldid=90611520.
10. Plunkett RJ, Trinidad KS, Stockton RM, Weigel P. Deep brain stimulation for parkinson's disease. Acta Medica Salin. 2008;37(1):1-8.
11. El tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson con DBS Therapy [Internet]. Madrid: Medtronic Ibérica; [actualizado 22 de Sep de 2010; citado 4 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.medtronic.es/su-salud/enfermedad-parkinson/acceder-dispositivo/index.htm>.
12. Moldovan AS, Groiss SJ, Elben S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. The treatment of Parkinson's disease with deep brain stimulation: current issues. Neural Regen Res. [Internet] 2015 [citado 20 de febrero de 2017];10(7):1018-1022. Disponible en: http://www.nrronline.org/temp/NeuralRegenRes1071018-240416_064041.pdf.

13. Umemura A, Oyama G, Shimo Y, Nakajima M, Nakajima A, Jo T, et al. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurol Med Chir.* 2016;56(10):613-25.
14. Pérez JL. *Manual de Patología General.* Sisinio de Castro. 6ªed. Barcelona: Elsevier; 2013.
15. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *JNS.* 2012; 117(6):1141-9.
16. Ramdhani RA, Patel A, Swope D, Kopell BH. Early Use of 60 Hz Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Series and Review. *INS.* 2015; 18(8):664-9.
17. Vallabhajosula S, Haq IU, Hwynn N, Oyama G, Okun M, Tillman MD, et al. Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in Parkinson's disease: a quantitative study. *Brain Stimulat.* 2015;8(1):64-75.
18. Collomb-Clerc A, Welter M-L. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin Neurophysiol [Internet].* 2015 [citado 20 de febrero de 2017]; 45(4-5):371-88. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987705315000404>.
19. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord [Internet].* 2009 [citado 20 de febrero de 2017]; 15(10):728-41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802009002272>.
20. Higuchi M-A, Martinez-Ramirez D, Morita H, Topiol D, Bowers D, Ward H, et al. Interdisciplinary Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Screening and the Relationship to Unintended Hospitalizations and Quality of Life. *PLOS One.* 2016;11(5):e0153785.
21. Alomar S, King NKK, Tam J, Bari AA, Hamani C, Lozano AM. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: A meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Enero de 2017;32(1):53-63.
22. Højlund A, Petersen MV, Sridharan KS, Østergaard K. Worsening of Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Focused Review. *Comput Struct Biotechnol J [Internet].* 2017 [citado 2 de marzo de 2017];15:68-74. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037016300563>.
23. Dézsi L, Vécsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 24 de enero de 2017; 16(10):1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124620>.

24. Neuronavegación cerebral. En: Neurocirugía.Radiocirugía [Interet].[actualizado 1 de agosto de 2014; citado 1 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.leonardolustgarten.com/neuronavegacion-cerebral>.
25. De la fuente R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 6 de marzo de 2012;78(10): 696-701. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/78/10/696>.
26. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 21 de Junio de 2016; 11:777-86. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/CIA.S105505>.
27. Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. Diciembre de 2015;25(4):439-54.Doi:10.1007/s11065-015-9302-0.
28. Han-Joon K, Beom SJ, Sun HP. Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease.*J Mov Disord*.2015; 8(2): 83-91. Disponible en: <https://doi.org/10.14802/jmd.15010>.
29. Valsky D, Marmor-Levin O, Deffains M, Eitan R, Blackwell KT, Bergman H et al. Stop! border ahead: Automatic detection of subthalamic exit during deep brain stimulation surgery. *Mov Disord*. Enero de 2017;32(1):70-79.Doi: 10.1002/mds.26806.
30. Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Modulate Catecholamine Levels with Significant Relations to Clinical Outcome after Surgery in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578924>.
31. Fahn S, Elton R and members of UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. En: Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease* (vol. 2). Florham Park, NJ: MacMillan Healthcare; 1987: 153-163. Disponible en: http://www.neurolinks.es/pdf/escala_unificada_parkinson.pdf.
32. Escala de evaluación neurológica. Estadios de Hoehn y Yahr. [Internet]. Disponible en: http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/169.
33. Schwab JF, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En: Billingham FH, Donaldson MC, eds. *Third symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: Livingstone,1969:152-157.Disponible en: http://www.neurolinks.es/pdf/escala_schwab_england.pdf.

